



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61F 13/00, A61L		A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/16725 (43) Date de publication internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02173</p> <p>(22) Date de dépôt international: 13 septembre 1999 (13.09.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/11676 18 septembre 1998 (18.09.98) FR</p> <p>(71) Déposant: LABORATOIRES D'HYGIENE ET DE DIETIQUE [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: GUILLEMET, Alain; 7, rue de Bellevue, F-21121 Fontaine lès Dijon (FR). FASNE, Michel; 1, allée Lamartine, F-21240 Talant (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LEVY, David; S.A. Fédit-Loriot et Autres, Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée</p> <p><i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i></p>	
<p>(54) Title: STERILE NON-ADHESIVE COMPRESS</p> <p>(54) Titre: COMPRESSE NON ADHERENTE STERILE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a sterile non-adhesive compress comprising an open-meshed soft fabric, said fabric comprising yarns coated with a cohesive but non-adhesive gel so as to leave the meshes substantially open, and it is characterised in that the gel is formed by a highly plasticised hydrophobic elastomeric matrix containing a dispersion of a hydrocolloid hydrophilic particles. The invention is useful for dressings.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Elle est du type comprenant un tissu flexible à mailles ouvertes, ledit tissu comprenant des fils qui sont enrobés par un gel cohésif et non adhérent de façon à laisser les mailles essentiellement non obturées, et elle est caractérisée en ce que le gel est formé d'une matrice élastomérique hydrophobe fortement plastifiée et contenant une dispersion de particules hydrophiles d'un hydrocolloïde. Application notamment aux pansements.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizstan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Liberia	SG	Singapour		

Compresse non adhérente stérile

La présente invention concerne une compresse non adhérente
5 stérile destinée à être appliquée directement au contact d'une plaie.

Art antérieur

On connaît depuis longtemps les avantages d'une interface grasse que l'on met en contact direct avec une plaie afin de favoriser la cicatrisation, tout en assurant une séparation entre ladite plaie et une
10 compresse absorbante. Le Tulle Gras Lumière, commercialisé par la société SOLVAY PHARMA, représente l'un des produits fréquemment utilisés pour recouvrir les plaies cutanées. Ce produit, formé d'une trame en viscose à mailles larges, enduite d'un corps gras à base de vaseline et de baume du Pérou présente cependant des inconvénients, tels que par
15 exemple, de fréquentes adhérences à la plaie, ou la perte de corps gras sur les outils de manipulation ou sur la plaie après retrait du pansement. Il existe également d'autres produits, commercialisés ou décrits dans la littérature, susceptibles de remplir les mêmes fonctions que le Tulle gras précédemment cité. On connaît par exemple le pansement de marque
20 JELONET commercialisé par la société Smith et Nephew, qui est une gaze de coton imprégnée de paraffine, le pansement de marque ADAPTIC (Johnson et Johnson) qui est un tricot de viscose imprégné d'une émulsion huile dans l'eau ; ces différents produits ont un comportement assez proche du Tulle Gras Lumière précédemment évoqué. On connaît aussi le
25 produit de marque MEPITEL, commercialisé par la société MÖLNLYCKE, correspondant au brevet EP 261167, qui est un filet extensible et élastique recouvert d'un gel de silicones hydrophobe capable d'adhérer à une peau sèche ; ce produit reste cependant peu utilisé en raison du prix élevé des gels de silicones et d'un pouvoir adhésif
30 important. Parmi les documents publiés dans un domaine proche, on peut citer EP 497 607 qui préconise l'utilisation d'une résine adhésive hydrophile sur un pansement en filet, mais qui, comme le produit précédent, présente un pouvoir adhésif important sur la peau périlésionnelle et peut entraîner de ce fait un retrait douloureux du
35 pansement. EP 521 761 décrit un pansement cicatrisant constitué d'une

couche continue d'un élastomère tribloc à séquence centrale saturée, fortement plastifié, qui forme un pansement occlusif, non adhérent et très hydrophobe. Dans un domaine proche, on peut citer aussi EP 567 704 qui décrit un pansement antiseptique formé d'un matériau hydrogel imprégné dans une couche absorbante qui gonfle en présence d'humidité ; dans ce cas, il s'agit d'une couche continue qui semble prévue essentiellement pour faire un pansement sur des plaies non exsudatives et surinfectées.

Dans un domaine d'application analogue, EP 420 841 décrit un pansement, prévu pour libérer un principe actif, formé d'une bande adhésive sur laquelle sont collés des corpuscules constitués d'une matrice hydrophobe dans laquelle sont dispersées des particules hydrophiles contenant le principe actif. EP 752 840 revendique un pansement formé d'un polymère thermoplastique formant hydrogel qui est imprégné dans un substrat fibreux. Le polymère susceptible de former un hydrogel est obtenu par copolymérisation de groupements hydrophobes et de groupements hydrophiles. Le produit obtenu par la copolymérisation est imprégné dans les fils du substrat qui est constitué par exemple d'une gaze de coton. Le produit obtenu peut être considéré comme étant un polymère présentant un caractère hydrophobe et un caractère hydrophile prédominant, de sorte que l'hydrogel soit fortement absorbant. On connaît également selon EP 617938, un pansement composé d'une feuille occlusive et une couche de polymère discontinue contenant un hydrocolloïde, le but recherché étant d'obtenir une absorption supérieure et une prévention des fuites.

Ces différents produits ne donnent toutefois pas entière satisfaction, soit en raison d'un prix élevé, soit en raison de difficultés liées à la manipulation lors de la pose ou du retrait du pansement, soit encore parce que le résultat attendu, c'est-à-dire une cicatrisation régulière et rapide de la plaie, ne peut être obtenue que très difficilement.

Sur ce dernier point qui est certainement le plus important, on sait que la cicatrisation de la plaie ne peut évoluer favorablement que si le pansement n'adhère pas aux tissus nouvellement régénérés et que si les exsudats sont éliminés tout en laissant la plaie humide.

A l'usage, il apparaît que les pansements de type Tulle Gras connus présentent le plus souvent une adhésion importante à la plaie, ce

qui entraîne généralement un retrait douloureux du pansement et réduit considérablement la rapidité de guérison en raison des perturbations causées par le retrait du pansement. On s'aperçoit par ailleurs que si la compresse est trop hydrophobe, la plaie a tendance à sécher, et que, si la compresse est totalement hydrophile, la couche en contact avec la plaie gonfle, obture les éventuels passages ménagés dans la couche de contact et peut provoquer une macération de la plaie.

Dans le domaine médical, il apparaît donc comme souhaitable de disposer d'une compresse de contact avec la plaie qui soit parfaitement anti-adhérente sur les tissus régénérés, et qui maintienne des conditions d'humidité optimales favorables à la cicatrisation, tout en évitant le risque de macération.

Objet de l'invention

Selon l'invention, on propose une solution technique au problème évoqué par le moyen d'une compresse non adhérente stérile, du type comprenant un tissu flexible à mailles ouvertes, ledit tissu comprenant des fils qui sont enrobés par un gel cohésif et non adhérent de façon à laisser les mailles essentiellement non obturées qui est caractérisée en ce que le gel est formé d'une matrice élastomérique hydrophobe fortement plastifiée et contenant, en faible quantité, une dispersion de particules hydrophiles d'un hydrocolloïde.

Selon l'une des formes préférées de l'invention, le matériau constituant le tissu est une fibre synthétique à filaments longs ou continus et plus favorablement, un fil de polyester.

Selon une autre forme préférée de l'invention, la matrice hydrophobe est à base d'un élastomère tribloc de type S-EB-S à poids moléculaire élevé.

Selon encore une autre forme préférée de l'invention, l'élastomère est plastifié à l'aide d'un mélange d'huile de paraffine et de vaseline dans une proportion d'au moins 65 % en poids du gel.

Selon une autre forme préférée de l'invention, l'hydrocolloïde en dispersion dans le gel est un sel de sodium de la carboxyméthylcellulose.

Description détaillée

On s'est aperçu en effet que l'addition d'une petite quantité d'hydrocolloïde en dispersion dans une matrice élastomérique hydro-

phobe, cohésive et élastique, conférait à la surface du gel obtenu un caractère hydrophile venant se combiner au caractère hydrophobe de la matrice fortement plastifiée par une huile, mais n'induisait pas de pouvoir absorbant de l'eau. Ces propriétés hydrophobe et hydrophile, comparables à un caractère amphiphile de la surface du gel qui vient au contact direct avec la plaie, se traduisent par un résultat extrêmement favorable au processus de guérison de la plaie : un degré d'humidité optimal maintenu en surface et la présence de corps gras isolant la structure du pansement entraînent une cicatrisation plus rapide et une totale non-adhérence de la compresse sur la plaie.

L'utilisation d'un gel cohésif, élastique, stable en milieu humide, permet de bien emprisonner les fils du tissu qui restent parfaitement isolés de la plaie aussi longtemps que la compresse reste en place ; on ne risque donc à aucun moment d'établir un contact direct entre le fil et les tissus régénérés, ce qui pourrait provoquer une inclusion de fil dans la cicatrice, avec pour conséquence une destruction douloureuse des tissus au retrait du pansement. L'addition d'une quantité importante de plastifiant huileux permet de conférer des propriétés d'élasticité et de flexibilité très marquées à la matrice hydrophobe ; on obtient ainsi une compresse très souple qui s'adapte bien à la surface à protéger et qui ne se détériore à aucun moment en raison d'une forte cohésion et d'une élasticité de la matrice supérieure à l'élasticité du fil enrobé. Par ailleurs, le plastifiant huileux, préférentiellement obtenu à partir d'un mélange d'huile minérale et de vaseline officinale, donne un aspect gras et des propriétés de non-adhérence à la surface de la compresse ; il s'ensuit un contact direct très limité entre l'élastomère et la plaie, l'essentiel du contact se faisant par les composés huileux, mieux tolérés que les polymères élastomériques par les tissus vivants de la plaie.

L'hydrocolloïde dispersé dans le gel en quantité relativement faible permet d'obtenir un caractère légèrement hydrophile, suffisant pour maintenir l'environnement humide favorable à la cicatrisation, mais insuffisant pour rendre le gel capable d'absorber beaucoup d'eau. En effet, ce pouvoir absorbant n'est pas souhaitable car il entraînerait un gonflement du gel qui provoquerait une obstruction progressive des ouvertures laissées dans la structure de la compresse. La compresse

deviendrait alors occlusive, supprimant ainsi la possibilité d'éliminer les exsudats en entraînant un risque de macération.

Selon l'une des caractéristiques de l'invention, la compresse cicatrisante comprend un support formé d'un tissu de fils en matériau flexible et très peu extensible et non élastique. Ce support se présente sous forme d'un tissu à mailles larges ouvertes et peut être obtenu par des procédés de tissage ou de tricotage permettant de former des mailles ouvertes de taille régulière, carrées ou polygonales. Dans le cas d'un tissage, les mailles peuvent être fixées au moyen de fils de tour afin d'obtenir une bonne stabilité dimensionnelle. La dimension des mailles est telle que la surface unitaire des ouvertures est de l'ordre de 0,5 à 10 mm², préférentiellement 0,5 à 3 mm², le taux d'ouverture du tissu (rapport de la surface ouverte sur la surface totale) étant de l'ordre de 50 à 90 %. Le fil utilisé pour fabriquer le tissu est préférentiellement un fil continu à filaments, très peu extensible et non élastique, l'extensibilité ou l'allongement étant inférieure à 35 %. Par fil continu à filaments, on entend un fil formé de un ou plusieurs filaments longs retords ; le choix de filaments longs permet d'éviter les fibres courtes qui risquent de se détacher du support et venir se disperser près de la surface de contact avec la plaie.

Pour la même raison, le matériau constitutif des fils est de préférence de type hydrophobe, de nature artificielle ou synthétique ; ces constituants, comme par exemple les polyesters, les polyamides, les acétates de cellulose permettent d'obtenir des filaments longs et des fils présentant beaucoup moins de fibrilles que les fils obtenus à partir de fibres courtes par exemple. Le choix de certains matériaux synthétiques tels que des polyesters donne également la possibilité de thermofixer la structure à mailles larges du support. Le tissu à mailles larges est préférentiellement réalisé avec des fils de même nature, mais on peut utiliser aussi des tissus fabriqués par exemple avec des fils de chaîne et des fils de trame qui seraient de nature différente. Enfin, un autre avantage des matériaux très peu extensibles et non élastiques, tels que les polyesters, est une mise en œuvre plus facile pendant le procédé de recouvrement des fils du tissu par le gel.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le support en tissu est enrobé d'un gel non adhérent d'aspect gras de façon à laisser

libre une majorité des ouvertures dudit support ; ce gel est composé d'une matrice élastomérique thermoplastique tribloc hydrophobe fortement plastifiée à l'aide d'une huile ou d'un corps gras non miscible à l'eau, et contient une dispersion de particules hydrocolloïdes. Cette association 5 d'une matrice flexible élastique hydrophobe et de particules hydrocolloïdes hydrophiles en dispersion confère au pansement des propriétés extrêmement favorables à la cicatrisation : la matrice hydrophobe donne une bonne stabilité physique à la compresse qui peut rester en place sur la plaie plusieurs jours, sans migrer ou se disperser et sans adhérer aux 10 tissus fraîchement régénérés, et la composante hydrophile permet de maintenir un degré d'humidité favorable au processus de cicatrisation, en évitant un dessèchement de la plaie et, en conséquence, soit la formation d'une croûte, soit une adhérence du pansement à la plaie.

De façon pratique, on choisit un élastomère thermoplastique de 15 synthèse hydrophobe de type tribloc, S-EB-S ou S-EP-S, c'est-à-dire formé par la copolymérisation de blocs de type polystyrène avec des blocs polyoléfine du type polyéthylène-butylène ou polyéthylène-propylène. On choisit, pour obtenir une matière hydrophobe conforme à l'invention, des élastomères tribloc de type S-EB-S ou S-EP-S ayant un poids moléculaire 20 moyen ou élevé, et une viscosité Brookfield au moins égale à 300 cp. (mesure faite à 25°C, pour une solution à 10 % dans le toluène).

Le choix particulier de ce type d'élastomère, associé à un plastifiant huileux permet d'obtenir un gel fortement cohésif et élastique, d'aspect gras et ne présentant pratiquement aucun pouvoir adhésif (le 25 pouvoir adhésif, mesuré sur une plaque de verre, est inférieur à 8g/5cm).

L'élastomère thermoplastique hydrophobe doit être plastifié par addition d'un élément huileux hydrophobe : on choisit pour cela une huile minérale ou végétale présentant à la fois une bonne compatibilité avec les élastomères précédemment décrits et une tolérance reconnue vis-à-vis des 30 tissus de la peau. On utilise préférentiellement des huiles de paraffine de faible viscosité à base de composés paraffiniques et naphténiques ou des mélanges d'huile de paraffine et de vaseline officinale.

Parmi les produits convenant bien pour plastifier l'élastomère, on peut citer par exemple les huiles de paraffine commercialisées sous la 35 marque ONDINA par la société SHELL, plus particulièrement l'huile

commercialisée sous la référence ONDINA 15, qui, en association avec une vaseline conforme à la pharmacopée française, permet d'obtenir l'une des formulations préférées de l'invention. L'association de l'élastomère de type tribloc avec une huile plastifiante doit être faite dans des proportions telles que l'on obtienne un gel hydrophobe extensible et élastique présentant un allongement à la rupture d'au moins 200 %, avec un retour élastique d'au moins 50 %. D'une façon générale, on peut obtenir un gel suffisamment cohésif, très souple et élastique en plastifiant 100 parts d'élastomère avec 1000 à 2000 parts d'huile à faible viscosité et 0 à 400 parts de vaseline. Un mode de réalisation préféré correspond à l'association de 100 parts d'élastomère S-EB-S à poids moléculaire élevé, comme par exemple le Kraton G 1651 commercialisé par la société SHELL avec 1600 parts d'un plastifiant huileux hydrophobe composé de 95 % d'huile de paraffine à faible viscosité et dépourvue de dérivés aromatiques, et 5 % de vaseline conforme à la pharmacopée française. Cet exemple est donné à titre indicatif, et un gel conforme peut bien sûr être obtenu en mettant en œuvre des proportions différentes et des matières différentes.

Comme indiqué précédemment, on ajoute des particules fines hydrophiles d'un hydrocolloïde en dispersion dans la matrice hydrophobe décrite ci-dessus. Par hydrocolloïde, on entend ici les composés connus de l'homme de l'art aptes à absorber de l'eau ; parmi ceux-ci, on peut citer essentiellement la pectine, les alginates et la carboxyméthylcellulose, cette dernière étant, sous forme de sel de sodium, préférée pour réaliser l'invention. L'hydrocolloïde doit être sous forme solide et finement divisé, par exemple sous forme d'une poudre dont la granulométrie moyenne est inférieure à 100 µm et mieux, inférieure à 50 µm. La quantité d'hydrocolloïde entrant dans la formulation du gel dépend du type d'hydrocolloïde employé. Il est remarquable cependant qu'une faible quantité de ce composé apporte au gel un caractère hydrophile suffisant pour maintenir un environnement humide favorable à la cicatrisation, en empêchant un dessèchement de la plaie qui pourrait conduire à une adhérence du pansement. Dans le cas de l'utilisation de carboxyméthylcellulose sodique (CMC) l'addition de 2 à 3 % seulement de CMC permet d'obtenir un gel présentant un état de surface restant légèrement humide et glissant en

présence d'une plaie. Des quantités supérieures à 20 % perturbent le caractère cohésif du gel, accentuent exagérément le caractère hydrophile et ne permettent pas d'améliorer le résultat attendu tout en augmentant le risque d'un gonflement de la matrice et, par suite, d'obturation des ouvertures de la compresse. En pratique, l'hydrocolloïde, sous forme d'une poudre fine, est intégré à raison de 3 à 20 % (en masse, par rapport à la masse de la matrice hydrophobe) dans la matrice hydrophobe pendant la phase de malaxage à haute température et se trouve ainsi dispersé de façon homogène dans le gel. Le mélange intime de l'élastomère plastifié hydrophobe formant une matrice dans laquelle est dispersé l'hydrocolloïde permet d'obtenir les propriétés caractéristiques du gel amphiphile, capable de maintenir un environnement humide suffisant sans avoir le caractère absorbant des mélanges fortement chargés en hydrocolloïdes. Selon une variante du procédé, le gel hydrophobe peut être formulé de façon indépendante sans hydrocolloïde, enduit sur le support de façon à enrober les fils et laisser les ouvertures de mailles non obturées et, alors que le gel est encore chaud, on projette les fines particules d'hydrocolloïde sur la surface du gel. Selon cette variante du procédé, une quantité de l'ordre de 0,2 à 0,5 % en poids d'hydrocolloïde est suffisante pour obtenir une compresse non adhérente possédant un caractère amphiphile en surface et montrant un comportement satisfaisant sur une plaie humide. Ce procédé permet également de réaliser une compresse asymétrique en ne projetant les particules d'hydrocolloïde que sur la face destinée à être exposée au contact direct de la plaie : on obtient de cette façon une compresse ayant une face hydrophile et une face hydrophobe.

De façon pratique et classique, la composition comprend également un ou plusieurs antioxydants ou stabilisants tels que par exemple des composés phénoliques vendus sous la marque IRGANOX par la société CIBA GEIGY.

Il est également possible d'ajouter des principes actifs à la formulation du gel si l'on souhaite ajouter un effet thérapeutique particulier aux propriétés cicatrisantes de la compresse. On peut pour cela disperser dans le gel des composés ayant des propriétés antiseptiques comme par exemple la sulfadiazine argentique, des antibiotiques comme par exemple la néomycine ou la polymyxine, des anti-inflammatoires non-

stéroïdiens ou stéroïdiens comme par exemple l'acétonide de triamcinolone.

Selon l'un des modes préférés de réalisation de l'invention, on enduit d'un gel un tissu à mailles larges de façon à enrober les fils du tissu en laissant une majorité des mailles non obstruée.

Comme indiqué précédemment, on utilise un support tissé ou tricoté présentant des mailles larges rectangulaires, carrées ou polygonales dont l'ouverture correspond sensiblement à 4 à 20 mailles par cm, le tissu ayant un taux d'ouverture (rapport des surfaces ouvertes sur la surface totale) de 50 à 90 %. Le fil utilisé pour obtenir le support est de préférence un fil continu à filaments, et on choisit, pour réaliser les exemples préférés de l'invention, des fils en matériau artificiel ou synthétique, à caractère hydrophobe et d'extensibilité inférieure à 35 %. La nature du fil est, par exemple, un polyester de type polyéthyltéraphthalate, un polyamide ou un acétate de cellulose ; on utilise de préférence un tissu à mailles larges thermofixées en fils continus de polyester (Tergal ou polyéthyltéraphthalate), par exemple des tissus commercialisés sous le nom de marquisette, grammant environ 30 à 80 g/m². Ces tissus pratiquement non extensibles dans les directions chaîne ou trame présentent l'avantage de se travailler plus facilement que les tissus élastiques et on obtient un enrobage plus régulier des fils.

Le gel non adhérent est obtenu préférentiellement par malaxage à chaud sans solvant (procédé dit hot-melt), en mélangeant l'élastomère avec le plastifiant huileux, les antioxydants, et puis en ajoutant l'hydrocolloïde en poudre finement divisée. Si des principes actifs sont prévus, ceux-ci sont ajoutés en dernier.

Le procédé d'enduction du tissu par le gel doit permettre de bien emprisonner les fils dans le gel, tout en laissant une majorité d'ouvertures non obturées par le gel. Selon la structure du support utilisé, la quantité de gel utilisée sera d'environ 50 à 300 g/m², et préférentiellement 60 à 160 g/m². Compte-tenu des composants du gel, l'enduction est faite à chaud, sans solvant, selon un procédé continu dans lequel la bande de tissu est dirigée sur un premier cylindre d'enduction recouvert d'une couche de gel en fusion d'épaisseur prédéterminée par un racle, puis sur un second cylindre qui élimine le gel compris dans les ouvertures

des mailles. La bande ainsi recouverte de gel uniquement au niveau des fils est ensuite refroidie dans une zone de ventilation ascendante afin que le gel ne coule pas et reste réparti régulièrement autour des fils. Si nécessaire, on prévoit un système à jet d'air laminaire qui peut à la fois 5 corriger la répartition du gel autour des fils et déboucher les ouvertures de mailles qui n'auraient pas été ouvertes à l'étape précédente du procédé.

Selon une variante de ce procédé, on fait passer la bande de tissu dans un bain de gel fondu à 140-150°C ; la bande recouverte de gel fondu est ensuite passée entre deux cylindres fixes pressés l'un contre 10 l'autre avec un écartement prédéterminé de façon à éliminer l'excès de gel. La quantité de gel restant sur les fils dépend essentiellement de l'écartement imposé entre les cylindres fixes. La bande recouverte est ensuite refroidie et traitée de façon analogue au procédé précédent.

La bande de compresse non adhérente refroidie est ensuite 15 recouverte de deux films de protection, par exemple des films fins en polyester. En raison du caractère non adhérent de la bande de compresse, ces films ne nécessitent pas de traitement antiadhérent et n'ont pour fonction que de faciliter l'extraction de l'emballage principal et la manipulation lors de la mise en place sur la plaie. La bande est ensuite 20 découpée en compresses individuelles suivant des dimensions adaptées à l'utilisation, conditionnée en sachets étanches et stérilisée.

La compresse non adhérente selon l'invention peut être utilisée de façon analogue aux interfaces connues actuellement telles que par exemple le Tulle Gras Lumière. De façon classique, la compresse est 25 placée en contact direct avec la plaie et peut être utilisée en simple ou multiple couches : la souplesse du support et du gel permet de bien appliquer la compresse sur toute la surface de la plaie, en débordant sur le pourtour jusqu'à la peau saine. La compresse stérile est ensuite recouverte d'un tampon absorbant si la plaie est fortement exsudative et l'ensemble 30 est maintenu en place par une bande ou un ruban adhésif qui vient se fixer sur les zones périphériques de peau saine éloignées de la plaie. Le pansement ainsi réalisé peut rester en place de façon prolongée : en effet, le gel hautement cohésif ne se désintègre pas et la présence d'une quantité faible d'hydrocolloïdes maintient en surface de la plaie un degré 35 d'humidité suffisant pour empêcher celle-ci de sécher. De plus, en raison

du caractère non adhérent du gel utilisé, on peut, pratiquement sans risque, retirer le tampon absorbant qui n'adhère pas au gel sans déplacer la compresse stérile, pour contrôler l'évolution de la plaie. Bien que la compresse soit translucide, ce qui autorise l'examen de la plaie par transparence, il peut être nécessaire de retirer également cette compresse pour effectuer un contrôle visuel plus précis ou pour procéder à un traitement médicamenteux direct de la zone en cours de cicatrisation : ce retrait se fait facilement sans douleur et sans endommager les tissus nouvellement régénérés car le gel n'adhère ni à la surface de la plaie, ni à la peau périlésionnelle. De plus, en raison d'une forte cohésion du gel dans lequel les fils du tissu sont emprisonnés et la présence de CMC qui maintient un milieu légèrement humide, le retrait de la compresse peut se faire de façon intégrale, sans laisser de particules ou de corps gras comme cela se produit avec certains produits actuellement commercialisés. Le nettoyage de la plaie se trouve par conséquent nettement facilité. Avec tous ces avantages que sont une excellente cohésion associée à un caractère non adhérent sur surface humide et sur peau sèche, on réunit les meilleures conditions favorables au processus de cicatrisation de la plaie. Les exemples de réalisation suivants permettent de mieux apprécier la portée de l'invention, mais ne doivent pas être considérés comme limitatifs.

Exemple 1

On prépare le gel par malaxage à 150°C de 8 kg d'huile de paraffine (ONDINA 15 commercialisée par la société SHELL), 1 kg (soit environ 5 % de masse totale du gel) d'élastomère S-EB-S à haut poids moléculaire (KRATON G 1651 commercialisé par la société SHELL) et 25 g d'antioxydant (IRGANOX 1010). Quand le mélange est homogène, on ajoute 1 kg (soit environ 5 % de la masse du gel) de vaseline (qualité conforme à la pharmacopée française ou Codex) et 7,2 kg (soit au total 75 % environ de la masse du gel) d'huile ONDINA 15. Après 30 minutes de malaxage la température est abaissée à 130-135°C et on ajoute 3,04 kg (soit 15 % environ de la masse de gel) de carboxyméthylcellulose sodique (ref. 7H4XF commercialisée par Aqualon). Après 40 minutes de mélange, le gel peut être utilisé pour enrober les fils du tissu. Le tissu utilisé est une marquisette thermofixée en fils de polyester (polyéthyltéraphthalate),

33 décitex en chaîne et en trame, présentant des mailles carrées dont l'ouverture est environ 0,8 à 1 mm² ; le grammage du tissu est environ 45 g/m² (ce tissu est fabriqué par la société TEXINOV). Le tissu est enrobé d'une couche de gel par passage dans un bain de gel fondu à 135-
5 145°C, puis l'excédent est éliminé par passage entre deux cylindres fixes dont l'écart est prédéterminé en fonction du résultat recherché. La compresse en bande est ensuite refroidie par un courant d'air froid ascendant. La quantité de gel déposée sur les fils du tissu est environ 130 g/m². La bande refroidie est complexée avec un film protecteur en polyester d'épaisseur 23 µm sur chacune de ses faces, puis découpée en 10 feuilles pour former des compresses, chacune étant conditionnée dans une pochette étanche et stérilisée sous rayonnement β.

Exemple 2

On utilise un tissu et un gel identiques à l'exemple 1, mais les 15 machines sont réglées pour obtenir une bande comprenant 60 g de gel par m².

Exemple 3

On réalise une compresse stérile analogue à l'exemple 1, à l'exception de l'hydrocolloïde qui, au lieu d'être la carboxyméthyl-cellulose sodique est un alginate de propylène glycol commercialisé sous la référence PROTANAL ester SDLB par la société PRONOVA BIOPOLYMER.

Exemple 4

On fabrique une compresse de façon analogue à l'exemple 1, à 25 l'exception des quantités de plastifiant qui sont respectivement de 13,2 kg d'huile de paraffine ONDINA 15 (soit environ 65 % de la masse totale du gel) et 3,04 kg de vaseline codex A (soit environ 15 % de la masse du gel).

Exemple 5

On prépare une compresse de façon analogue à l'exemple 1, à 30 l'exception de l'élastomère qui est ici un mélange de 600 g de Kraton G 1651 et 400 g de Kraton G 1652.

Exemple 6

La compresse est préparée à partir d'un gel de formulation 35 analogue à celui décrit dans l'exemple 1 mais le tissu utilisé est une gaze

de viscose à mailles rectangulaires commercialisée par la société MOLYPHARM sous la référence 548. La quantité de gel déposée sur les fils du tissu est d'environ 180 g/m².

Exemple 7

5 La compresse est fabriquée de façon analogue à l'exemple 1, à l'exception de l'élastomère qui est ici un élastomère de type S-EP-S à haut poids moléculaire de référence SEPTON 4055 obtenu auprès de la société KURARAY. Les quantités mises en œuvre sont les mêmes que dans l'exemple 1.

Exemple 8

10 La compresse est réalisée de façon analogue à l'exemple 5, à l'exception du gel élastomérique auquel on ajoute, en fin de malaxage, 200 g de sulfadiazine argentique en poudre finement divisée. Ce principe actif apporte des propriétés antiseptiques à la compresse.

15 Le pouvoir cicatrisant et la commodité d'utilisation des compresses de pansement selon l'invention ont été évalués et comparés à des produits existants et couramment utilisés pour protéger et soigner des plaies. L'étude a été faite sur plaie dermo-épidermique chez le cobaye.

20 Pour conduire ces essais, on a réalisé une plaie dermoépidermique carrée de 9 cm² sur le flanc de chaque cobaye (5 animaux par groupe) en laissant en place le muscle peaucier. Les compresses stériles à étudier sont appliquées sur la plaie et recouvertes par une gaze stérile et une bande adhésive. Le pansement est renouvelé tous les deux jours en début de traitement, puis tous les trois jours. L'évolution de la cicatrisation est ainsi suivie pendant 22 jours. L'efficacité de chacune des compresses est évaluée en suivant, selon une grille de critères établie préalablement, l'humidité du pansement, son adhérence à la plaie, le caractère inflammatoire ou hémorragique et le degré de cicatrisation de la plaie.

25 L'étude a été conduite comparativement sur trois exemples réalisés selon l'invention et deux produits disponibles dans le commerce. Les résultats sont les suivants :

- avec la compresse selon l'exemple 1 précédemment décrit, une plaie est totalement cicatrisée après 22 jours, trois plaies sont presque cicatrisées et la dernière plaie présente une surface faible (0,1 cm²)

non cicatrisée. Aucune adhérence du pansement n'a été observée tout au long du traitement, aucune inclusion n'a été relevée et le pansement se dessèche légèrement.

- avec la compresse selon l'exemple 2, une plaie est totalement cicatrisée après 19 jours, trois plaies sont cicatrisées après 22 jours et la dernière plaie présente une surface faible ($0,5 \text{ cm}^2$) non cicatrisée. Aucune adhérence du pansement et aucune inclusion n'ont été observées pendant toute la durée du traitement. Le pansement reste bien humide en début de traitement et se dessèche un peu en fin de traitement.
- avec la compresse selon l'exemple 6, aucune plaie n'est cicatrisée après 22 jours, l'une est très proche de la cicatrisation, les autres présentent une surface faible ($0,5 \text{ à } 0,6 \text{ cm}^2$) non cicatrisée. Le pansement présente de très rares cas d'adhérence faible à la plaie, mais aucune inclusion n'est apparue. Le pansement se dessèche légèrement à tous les stades de la cicatrisation.
- Le premier produit de comparaison est un tulle gras du commerce, composé d'un tissu de viscose enduit de vaseline et contenant environ 1 % de baume du Pérou (selon la description figurant au dictionnaire Vidal 1998), avec lequel deux plaies sont cicatrisées après 22 jours de traitement et les trois autres plaies sont de taille moyenne ($0,6 \text{ à } 1 \text{ cm}^2$). Avec ce produit, on relève une adhérence systématique à la plaie, notamment pendant les 15 premiers jours, ainsi que des inclusions pendant les 6 premiers jours. Le pansement se dessèche nettement tout au long du traitement.
- Le second produit de comparaison est une compresse du commerce formé d'un tricot de viscose imprégné d'une émulsion huile dans eau (selon la monographie figurant au dictionnaire Vidal 1998) ; avec cette interface, aucune plaie n'est cicatrisée après 22 jours, deux sont en cours de cicatrisation avancée (la plaie résiduelle représente $0,1 \text{ à } 0,3 \text{ cm}^2$) et deux sont encore grandes (environ 1 cm^2). On note des adhésions assez fréquentes du pansement pendant les 15 premiers jours, mais très peu de cas d'inclusions. Le pansement présente un aspect sec tout au long du traitement.

A la lumière de ces différents essais, il apparaît que les compresses stériles selon l'invention, notamment lorsque celles-ci intègrent un tissu en fibres synthétiques hydrophobes, permettent de faire cicatriser les plaies plus rapidement. De plus, en raison de la non-adhérence du pansement à la plaie et à la peau périlésionnelle, elles permettent en toute circonstance un changement de pansement non douloureux et bien plus confortable pour le patient.

REVENDICATIONS

- 5 1. Compresse non adhérente stérile, comprenant un tissu flexible à mailles ouvertes, ledit tissu comprenant des fils qui sont enrobés par un gel cohésif et non adhérent de façon à laisser les mailles essentiellement non obturées, caractérisée en ce que les fils sont à filaments continus peu extensibles et le gel est formé d'une matrice élastomérique hydrophobe fortement plastifiée et contenant en dispersion une faible quantité de particules hydrophiles d'un hydrocolloïde.
- 10 2. Compresse pour pansement selon la revendication 1, caractérisée en ce que le tissu est formé de fils à filaments continus peu extensibles et non élastiques.
- 15 3. Compresse selon les revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les fils constituant le tissu sont de nature hydrophobe.
- 20 4. Compresse selon la revendication 3, caractérisée en ce que les fils constituant le tissu sont en polyester, notamment du polyéthyltéraphthalate.
- 25 5. Compresse selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice élastomérique hydrophobe est constituée d'un élastomère tribloc de type S-EB-S ou S-EP-S à poids moléculaire élevé, plastifié au moyen d'une huile de paraffine ou d'un mélange d'huile de paraffine et de vaseline.
- 30 6. Compresse selon la revendication 5, caractérisée en ce que la matrice élastomérique du gel comprend 100 parties d'un élastomère tribloc de type S-EB-S à haut poids moléculaire pour 1000 à 2000 parties de plastifiant huileux à base d'huile de paraffine et 0 à 400 parties de vaseline officinale.
- 35 7. Compresse selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'hydrocolloïde est la carboxyméthylcellulose sodique.
- 40 8. Compresse selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'hydrocolloïde est un alginat de propylèneglycol.

9. Compresse selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que l'hydrocolloïde est présent à raison de 3 à 20 % du poids du gel.

10. Compresse selon l'une quelconque des revendications 5 précédentes, caractérisée en ce que le gel contient en outre un principe actif.

11. Compresse selon la revendication 10, caractérisée en ce que le principe actif est un antiseptique, un antibiotique ou un anti-inflammatoire.

10 12. Procédé continu de fabrication d'une compresse selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il consiste à immerger une bande de tissu à mailles ouvertes fait de fils non extensibles, dans un bain de gel fondu, la faire passer entre deux cylindres fixes d'écartement prédéterminé, à refroidir la bande dont les fils sont recouverts du gel et à 15 découper, conditionner, stériliser la bande pour en faire des compresses individuelles.

Remote User

Job 42204
07/16/10 07:49 AM

XEROX®

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



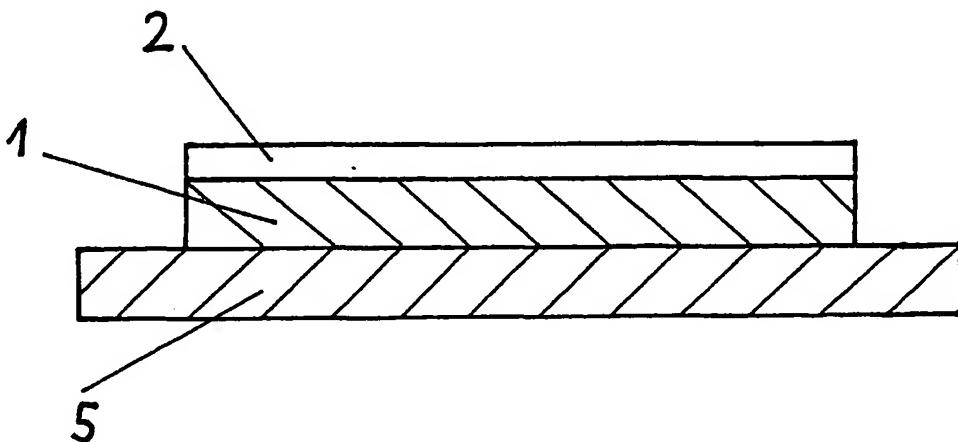
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 9/70, 31/135	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/69421 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. November 2000 (23.11.00)
---	----	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04360 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Mai 2000 (16.05.00) (30) Prioritätsdaten: 199 22 662.8 18. Mai 1999 (18.05.99) DE (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): ARTH, Christoph [DE/DE]; Leinenweberweg 38, D-40593 Düsseldorf (DE). MEESE, Claus [DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, D-40789 Monheim (DE). SCHACHT, Dietrich, Wilhelm [DE/DE]; Brahmstrasse 2, D-50935 Köln (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 2, D-40789 Monheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SCHWARZ PHARMA AG; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, DK (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
--	---

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM (TTS) CONTAINING TOLTERODINE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (TTS) TOLTERODIN ENTHALTEND



(57) Abstract

The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) for transcutaneously administering tolterodine over a period of several days and to a method for producing the same. The TTS contains a self-adhesive layer-shaped matrix material which contains a (meth)acrylate copolymer comprising ammonium groups. The TTS also contains at least one softener and up to 25 wt. % of tolterodine.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Das TTS enthält eine selbstklebende schichtförmige Matrixmasse, die ein ammoniumgruppenhaltiges (Meth) acrylatcopolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
RJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

-1-

Transdermales Therapeutisches System (TTS) Tolterodin enthaltend

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage sowie Verfahren zu seiner Herstellung.

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Wirkstoffen ist oft unbefriedigend. Die intravenöse Verabreichung von Wirkstoffen ist für die Patienten häufig unangenehm und unbefriedigend. Die hepatische Metabolisierung vieler Wirkstoffe kann bei der ersten Leberpassage zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen, toxischen Nebenprodukten und zur Verminderung der Wirkung oder gar zum Wirkverlust führen. Gegenüber oraler Verabreichung besitzt die transdermale Gabe von Wirkstoffen verschiedene Vorteile. Die Wirkstoffzufuhr lässt sich über einen längeren Zeitraum besser steuern, wodurch hohe Blutspiegelschwankungen vermieden werden. Zudem kann die erforderliche therapeutisch wirksame Dosis meist deutlich verringert werden. Außerdem wird ein Pflaster vom Patienten oft mehr bevorzugt als täglich einmal oder mehrfach einzunehmende Tabletten.

In der Vergangenheit wurde zur Überwindung der vorgenannten Nachteile der nicht-transdermalen Gabe von Wirkstoffen durch eine Vielzahl von Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) mit unterschiedlichem Aufbau für verschiedene Wirkstoffe zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen Rechnung getragen.

So beschreiben die nachfolgend genannten technischen Dokumente für eine breite Vielfalt systemisch oder lokal reagierender Wirkstoffe deren parenterale Verabreichung entweder auf Basis dosis-kontrollierender oder allgemein freisetzender Systeme. Beispielhaft sind dies U.S. P. (U.S.-Patentnummern)
3,598,122 A; 3,598,123 A; 3,731,683 A; 3,797,494 A; 4,031,894 A; 4,201,211 A;
4,286,592 A; 4,314,557 A; 4,379,454 A; 4,435,180 A; 4,559,222 A; 4,568,343 A;

-2-

4,573,995 A; 4,588,580 A; 4,645,502 A; 4,702,282 A; 4,788,062 A; 4,816,258 A;
4,849,226 A; 4,908,027 A; 4,943,435 A und 5,004,610 A.

- In den späten sechziger Jahren dieses Jahrhunderts war ursprünglich theoretisch ange-
5 nommen worden, daß jeder Wirkstoff mit kurzer Halbwertszeit aber hoher Wirksamkeit
und guter Hautdurchgängigkeit für eine sichere und effektive Verabreichung mittels eines
TTS geeignet sei. Diese anfänglichen Erwartungen hinsichtlich der Möglichkeiten der
transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen mittels TTS konnten jedoch nicht erfüllt
werden. Dies findet seine Begründung hauptsächlich darin, daß die Haut von Natur aus
10 mit einer unüberschaubaren Vielfalt von Eigenschaften ausgestattet ist, um ihre Funktion
als intakte Barriere gegenüber dem Eindringen von nicht-körpereigenen Substanzen in
den Körper aufrecht zu erhalten. (Siehe hierzu: Transdermal Drug Delivery: Problems
and Possibilities, B.M. Knepp et al., CRC Critical Review and Therapeutic Drug Carrier
Systems, Vol. 4, Issue 1 (1987)).
15
Daher steht die transdermale Verabreichung nur für diejenigen wenigen Wirkstoffe zur
Verfügung, die eine geeignete Kombination von vielen günstigen Charakteristika
aufweisen. Für einen bestimmten Wirkstoff sind diese geforderten Charakteristika, die
die sichere und effektive transdermale Verabreichung gewährleisten sollen, jedoch nicht
20 vorhersagbar.

Die an einen für die transdermale Verabreichung geeigneten Wirkstoff zu stellenden
Anforderungen sind:

- 25 - Hautdurchgängigkeit,
- keine Beeinträchtigung des Klebevermögens des Pflasters durch den Wirkstoff,
- Vermeidung von Hautirritationen,
- Vermeidung von allergischen Reaktionen,
- günstige pharmakokinetische Eigenschaften,
30 - günstige pharmakodynamische Eigenschaften,
- ein relativ weites therapeutisches Fenster,
- Metabolismuseigenschaften, die konsistent mit der therapeutischen Anwendung bei
kontinuierlicher Gabe sind.

-3-

Unzweifelhaft ist die vorgenannte Liste der Anforderungen nicht erschöpfend. Damit ein Wirkstoff für die transdermale Verabreichung zur Verfügung stehen kann, ist die „richtige“ Kombination all dieser Anforderungen wünschenswert.

- 5 Das für die Wirkstoffe vorgenannte gilt in gleicher Weise für die den jeweiligen Wirkstoff enthaltende TTS-Zusammensetzung und deren konstruktiven Aufbau.

Üblicherweise handelt es sich bei den Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) um Pflaster, die mit einer undurchlässigen Deckschicht, einer abziehbaren Schutzschicht 10 und einer wirkstoffhaltigen Matrix oder einem wirkstoffhaltigen Reservoir mit semipermeabler Membran ausgestattet sind. Im ersten Fall werden sie als Matrixpflaster, im zweiten Fall als Membransystem bezeichnet.

Für die Deckschicht werden üblicherweise Polyester, Polypropylen, Polyethylen, Polyurethan etc. verwendet, die auch metallisiert oder pigmentiert sein können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen u.a. Polyester, Polypropylen oder auch Papier mit Silikon- und/oder Polyethylenbeschichtung in Betracht. Auch Fluoropolymere finden 15 Anwendung.

20 Für die pharmazeutisch bzw. medizinisch üblichen wirkstoffhaltigen Matrices werden vielfach Stoffe auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Butylkautschuk, Styrol/ Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat verwendet.

25 Die in Membransystemen verwendeten Membranen können mikroporös oder semipermeabel sein und werden üblicherweise auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon gebildet.

Während die wirkstoffhaltigen Matrixzusammensetzungen selbstklebend sein können, ergeben sich aber auch in Abhängigkeit vom eingesetzten Wirkstoff wirkstoffhaltige 30 Matrices, die nicht selbstklebend sind, so daß als Folge hiervon das Pflaster oder TTS konstruktiv mit einem Overtape versehen werden muß.

Zur Sicherstellung der erforderlichen Fluxrate des Wirkstoffes sind häufig Hautpenetrationsenhancer wie aliphatische, cycloaliphatische und/oder aromatisch-aliphatische

-4-

Alkohole, jeweils ein- oder mehrwertig und jeweils mit bis zu 8 C-Atomen umfassend, ein Alkohol-/Wasser-Gemisch, ein gesättigter und/oder ungesättigter Fettalkohol mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, eine gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäure mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen und/oder deren Ester sowie Vitamine als Zusatz erforderlich.

5

Weiterhin werden häufig Stabilisatoren, wie Polyvinylpyrrolidon, α -Tocopherolsuccinat, Propylgallat, Methionin, Cystein und/oder Cystein-hydrochlorid, der wirkstoffhaltigen Matrix zugesetzt.

10 Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind zahlreiche TTS-Konstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Allerdings sind viele interagierende Erfordernisse zu berücksichtigen, wenn ein Medikament in Form eines TTS einem medizinischen Bedürfnis genügen soll.

15 Die folgenden Problemstellungen sind bei der Entwicklung von wirkstoffhaltigen TTS zu berücksichtigen:

1. Die Hautpermeabilität für den Wirkstoff ist zu niedrig, um die therapeutisch notwendige Penetrationsrate zu erzielen und/oder die Verzögerungszeit („lag-time“) bis zum Erreichen der therapeutisch erforderlichen Plasmaspiegel ist zu lang, mit der Folge, daß hautpenetrationsbeschleunigende Zusätze verabreicht werden müssen.
- 20 2. Die wirkstoffbeladene und ggf. zusätzlich mit Hautpenetrationsenhancern beladene Polymermatrix ist bei längerer Lagerung physikalisch nicht stabil. Insbesondere kann eine Wirkstoffrekristallisation auftreten, die zu einer nicht kontrollierbaren Abnahme der Wirkstofffreisetzungskapazität des TTS führt.
- 25 3. Eine hohe Beladung des polymeren Trägerstoffes mit Wirkstoff und/oder Hautpenetrationsenhancern erschwert bei selbstklebenden Polymerfilmen die Einstellung optimaler Hafteigenschaften des transdermalen Systems.
- 30 4. Die Wirkstoffresorptionsrate sinkt bei Anwendungen über mehrere Tage in nicht akzeptabler Weise ab, so daß zusätzliche Steuerschichten und/oder -komponenten erforderlich sind.

5. Ferner ist aus der Literatur bekannt, daß die zur Penetrationsförderung durch die Haut häufig eingesetzten Fettsäuresester mehrwertiger Alkohole schwankende Qualität und unreine Verschnittmittel aufweisen. Dies führt zu schlecht reproduzierbaren Penetrationsteigerungen (Burkoth et al. 1996, DE 196 22 902 A1).

Die beschriebenen Probleme bedingen daher eine Vielzahl von Ausführungsformen Transdermaler Therapeutischer Systeme, die sich im Stand der Technik auf diesem Gebiet widerspiegeln.

10 DE 196 53 606 A1 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für TTS aus jeweils definierten Massenanteilen der Komponenten a) (Meth)acrylatpolymer, das quartäre Ammoniumgruppen aufweisen kann, b) eine organische Di- oder Tricarbonsäure und c) einen Weichmacher, der ein Citronensäuretriester sein kann.

15 Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind viele Pflasterkonstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Gleichwohl besteht bis heute für viele in Transdermalen Therapeutischen Systemen verarbeitete Wirkstoffe ein großer Bedarf, TTS zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch geforderte Wirkstoffabgabe ermöglichen, ohne dabei konstruktiv aufwendig zu sein und in der Gesamtschau ihrer Bestandteile eine optimale Beziehung darstellen. Dies gilt auch für den Wirkstoff Tolterodin, wenn er transcutan verabreicht werden soll.

20 Tolterodin ist die generische Bezeichnung (INN) für das R-Isomer von N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamin (IUPAC-Bezeichnung (+)-(R)-2-[α [2-(Diisopropylamino)ethyl]benzyl]4-methylphenol). Als Tolterodin wird im folgenden N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-ethylphenyl)-3-phenylpropylamin bezeichnet. Soweit die einzelnen Isomere, also das R- oder S-Isomer hiervon oder die razemische Mischung von R- und S-Isomer betroffen sind, sind diese als R-, S- bzw. R,S-Tolterodin bezeichnet.

30

Therapeutisch verwendet wird Tolterodin zur Behandlung der instabilen Harnblase verbunden mit den Symptomen imperativer Harndrang, Pollakisurie und Drang-Inkontinenz. Die empfohlene Dosis ist zweimal täglich 2 mg Tolterodin die oral verabreicht werden.

Nach oraler Applikation wird Tolterodin bei der ersten Leberpassage in stark unterschiedlichem Ausmaß metabolisiert. So beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Tolterodin bei langsamen Metabolisierern 65 %, bei schnellen Metabolisierern aber nur 17 %.

- 5 Da auch der entstehende 5-Hydroxymethyl-Metabolit pharmakologisch aktiv ist, haben die geringeren Tolterodin-Blutspiegel bei den schnellen Metabolisierern keinen Wirkungsverlust im gleichen Umfang zur Folge. Gleichwohl ist es wünschenswert, derartige interindividuelle Schwankungen zu vermeiden und sich hieraus ergebende Wirkungsunterschiede grundsätzlich zu vermeiden. Weiterhin ergeben sich unterschiedliche Plasmaspiegel, wenn die Verabreichung von Tolterodin mit oder ohne Aufnahme von Nahrung erfolgt. Diese Probleme sind durch die transdermale Verabreichung von Tolterodin grundsätzlich vermeidbar, da der Wirkstoff hierbei unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes und der ersten Leberpassage direkt dem Blutkreislauf zugeführt wird. Durch transdermale Verabreichung können bei oraler Verabreichung sich ergebende Plasmenschwankungen mit hohen Konzentrationsspitzen vermieden werden, die zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Akkomodationsstörungen und Verwirrung führen können. Ebenso können unter die Wirkungsschwelle abfallende Wirkstoffspiegel und unbeabsichtigtes Hamlassen rund um die Uhr vermieden werden. Darüber hinaus ergibt sich durch die Umgehung der ersten Leberpassage eine deutlich geringere Belastung der Leber mit dem Wirkstoff, was insbesondere für Patienten mit vorgeschädigter Leber wie z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose wünschenswert ist.

- 25 WO 98/03067 A1 lehrt die Verwendung von S-Tolterodin zur Behandlung von Blasenentleerungsstörungen einschließlich der Inkontinenz. Für die Verabreichung des Wirkstoffes wird u.a. auch die transdermale Applikation vorgeschlagen. Eine technische Lehre zur Ausführung der transdermalen Applikation oder ein hierauf gerichtetes Ausführungsbeispiel sind jedoch nicht enthalten.
- 30 Transdermale Therapeutische Systeme zur Verabreichung von Tolterodin sind im Stand der Technik nicht beschrieben.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein TTS für Tolterodin zur Verfügung zu stellen. Das TTS sollte konstruktiv einfach aufgebaut, gut hautverträglich und über

längere Lagerungs- und Applikationsdauer physikalisch und chemisch stabil sein, gute Hafteigenschaften aufweisen und pro Flächeneinheit möglichst viel Wirkstoff an und durch die Haut freisetzen.

- 5 Diese Aufgabe wurde gelöst, indem ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin zur Verfügung gestellt wird, das eine selbstklebende, schichtförmige Matrixmasse enthält, die ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylatcopolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält. Überraschenderweise wird Tolterodin hieraus in so hoher Geschwindigkeit
10 an und durch die Haut freigesetzt, wie dies für andere Wirkstoffe nur in Verbindung mit Hautdurchdringungsverstärkern bekannt ist. Somit kann die therapeutisch erforderliche Dosierung mit TTS mit kleiner Freisetzungsfläche erfolgen, ohne daß ein erhöhtes Risiko von Hautreizungen durch Hautdurchdringungsverstärkern in Kauf genommen werden muß.
- 15 Im Sinne der Erfindung werden die Begriffe „mehrere Tage“ und „feste Lösung“ wie folgt verstanden:
- a) „mehrere Tage“: die TTS können zur therapeutischen Anwendung von 1 bis zu 7,
20 vorzugsweise 1 bis 4 Tagen auf die Haut appliziert werden.
- b) „feste Lösung“: der pharmazeutische Wirkstoff liegt in der TTS-Matrix molekular-dispers verteilt vor.
- 25 Nach einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführung kann das vorbeschriebene TTS zusätzlich mit Ausnahme der Freisetzungsfläche seiner Tolterodin-haltigen Matrix auf der Haut von einem größeren, jedoch wirkstofffreien Hautpflaster zur Fixierung an der Applikationsstelle (Overtape) umgeben sein.
- 30 Dieser Aufbau bedingt den Vorteil, daß den verschiedenen Hauttypen und Klimazonen Rechnung getragen werden kann. Weiterhin können einerseits die Ko-/Adhäsionseigenschaften des TTS, andererseits die Wirkstofflöslichkeit, Wirkstofflösungsgeschwindigkeit und das Freisetzungsverhalten weitgehend getrennt voneinander optimiert werden.

-8-

Bevorzugt enthält die wirkstoffhaltige Matrix R-Tolterodin oder R,S-Tolterodin.

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist in der Matrixmasse deuteriertes

Tolterodin als Wirkstoff enthalten. Deuteriertes Tolterodin liegt vor, wenn in Tolterodin

5 ein oder mehrere Wasserstoffatome durch dessen Isotop Deuterium ausgetauscht ist.

Grundsätzlich kann jedes der in Tolterodin enthaltenen Wasserstoffatome durch

Deuterium ersetzt sein. Bevorzugt enthält der Methylsubstituent des Aromaten und/oder

dieser Aromate selbst mindestens ein Deuteriumatom.

10 Beispielhaft hierfür genannt ist 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-[²H₃]methyl-phenol.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Hautpenetrationsgeschwindigkeit von

deuteriertem Tolterodin gegenüber nicht deuteriertem Tolterodin, das ohnehin bereits

15 eine sehr hohe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, nochmals deutlich erhöht ist.

Nach einer Weiterbildung enthält die Matrixmasse vorzugsweise 10 - 20 Gew.-% Tolte-

rodin.

20

Schließlich kann die Tolterodin-haltige Matrixmasse eine feste Lösung sein.

Die Bildung einer festen Lösung des Tolterodins in dem ammoniogruppenhaltigen

(Meth)acrylatpolymeren war nicht vorherzusehen und ist umso überraschender, als viele

25 Wirkstoffe in Polymeren keine festen Lösungen (mit molekulardisperser Verteilung) bil-
den, sondern sich in Form fester Teilchen in das jeweilige Polymer einlagern, die elek-
tronenmikroskopisch zu erkennen sind. Im Gegensatz zu festen Lösungen zeigen kri-
stalline Wirkstoffe auch ein Debye-Scherrer-Diagramm.

30 Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthält die Tolterodin-haltige Ma-
trixmasse mindestens einen Zitronensäuretriester. Bevorzugt enthält der Zitronen-
säuretriester kurzkettige Alkansäuren. Hierbei kommen insbesondere Methansäure,
Ethansäure, n-Propansäure, i-Propansäure, n-Butansäure, sek. Butansäure und tert.
Butansäure in Betracht.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform ist in der Tolterodin-haltigen Matrixmasse Zitronensäure(n)-butylester, Zitronensäureethylester oder eine Mischung hieraus enthalten.

5

Aufgrund der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und des konstruktiven Aufbaus des TTS ist es überraschend, daß trotz hoher Wirkstoffkonzentrationen an Tolterodin in der Polymermatrix eine ausreichende physikalische Stabilität des Systems bei Langzeitlagerung gewährleistet ist.

10

Für das als wirkstoffhaltige Polymermatrix verwendete Polymer war nicht zu erwarten, daß unmittelbar nach dem Aufkleben des TTS ein inniger Kontakt zwischen Wirkstoffmatrix und Haut hergestellt ist, der von der Qualität ist, daß ein über mehrere Tage selbstständig klebendes TTS resultiert, das sowohl den therapeutischen als auch den gewerblichen, insbesondere den betriebswirtschaftlichen Erfordernissen, genügt.

15

Der Patientencompliance wird damit hervorragend Rechnung getragen.

20

Wenn man die Ausführungsform mit einem wirkstofffreien Hautpflaster/Overtape wählt, sind nur sehr kleinflächige Hautpflaster mit einem nur wenige mm Breite aufweisenden Kleberand erforderlich.

Dies ist sowohl wirtschaftlich als auch bezüglich der Patientencompliance von Vorteil.

25

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung weist die Trägerfolie des TTS matrixseitig eine Metalldampf- oder Oxidbeschichtung auf.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS ist in Zeichnungen 1 und 2 dargestellt.

30

Zeichnung 1 zeigt die Ausführungsform ohne Overtape, bestehend aus wirkstoffhaltiger Polymermatrix (1), ablösbarer Schutzfolie (5) und Deckfolie (2).
Zeichnung 2 zeigt die Ausführungsform mit Overtape. Zusätzlich zu den in der in Zeichnung 1 dargestellten Ausführungsform enthaltenen Schichten ist ein Overtape bestehend aus Trägerfolie (4) und Adhäsivfilm (3) enthalten.

-10-

- Das erfindungsgemäße TTS kann nach dem sog. „Lösungsmittel-basierten Verfahren“ hergestellt werden. Hierzu werden Polymer, Wirkstoff und die sonstigen Inhaltsstoffe in einem gemeinsamen Lösungsmittel gelöst und die erhaltene Lösung in dünner Schicht auf einem Träger verteilt. Der beschichtete Träger wird getrocknet, um das in der Polymermatrix enthaltene Lösungsmittel zu entfernen, mit einer weiteren Folie abgedeckt und anschließend in Stücke gewünschter Größe vereinzelt.
- 5

- Alternativ kann das TTS auch nach dem sogenannten „Hot-melt-Verfahren“ hergestellt werden. Hierzu wird das Polymer aufgeschmolzen, mit dem Wirkstoff sowie den übrigen Hilfsstoffen vermischt, die erhaltene Mischung in dünner Schicht auf eine(n) Träger(folie) (= ablösbare Schutzfolie) verteilt und erkalten lassen. Anschließend wird mit einer weiteren Folie abgedeckt (Deckfolie) und in Stücke gewünschter Größe vereinzelt.
- 10

- Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Tolterodin-haltigen Matrixmasse durch Schmelzextrusion, wobei der wirksame Bestandteil in eine Schmelze aus Polymer und Weichmacher kontinuierlich als Festsubstanz zudosiert wird und die erhaltene wirkstoffhaltige Polymerschmelze sofort nach erfolgter Zudosierung des Wirkstoffs kontinuierlich auf eine ablösbare Schutzschicht in einer Dicke von 0,02 bis 0,5 mm beschichtet wird und das erhaltene 2-Schichtlaminat auf der anderen Matrixseite mit einer Deckschicht versehen wird. Herstellung der wirkstoffhaltigen Matrixmasse und deren weitere Verarbeitung erfolgen vorteilhaft in einem kontinuierlichen und kosteneinsparenden Arbeitsgang mit kurzen Prozeßzeiten. Die thermische Belastung der wirkstoffhaltigen Polymermasse wird auf ein Minimum reduziert, so daß Zersetzungreaktionen ausgeschlossen sind.
- 15
- 20

- 25 Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

Beispiel 1

- 2,52 g Eudragit RS 100, (= Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonio-ethilmethacrylatchlorid) mit einem molaren Verhältnis der Monomereinheiten von 30 1:2:0,1)
- 1,16 g Tributylcitrat und
- 0,65 g R-Tolterodin werden unter Zugabe von
- 8,00 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren gelöst.

-11-

- Die erhaltene Polymerlösung wird mit einem Streichrakel auf eine mit Aluminium bedampfte und beidseitig silikonisierte ca. 100 µm dicke, wieder ablösbare Polyesterfolie (= Trägerfolie) ausgestrichen und 30 Minuten bei 45°C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so daß ein Tolterodin-haltiger Polymerfilm mit einem Flächengewicht von 110 g/m² resultiert. Dieser wird anschließend mit einer ca. 19 µm dicken Polyesterfolie (= Deckfolie) abgedeckt. Aus dem so erhaltenen 3-schichtig aufgebauten Laminat, bestehend aus ablösbarer Schutzfolie, wirkstoffhaltigem Polymerfilm und Deckfolie werden 5 cm² große Transdermale Systeme (TTS) ausgestanzt.

10

Tolterodin-Fluxmessungen in vitro

Fluxmessungen durch Mäusehaut

- Ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 2,55 cm² wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert. Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung (0,066 molar) pH 6,2 luftblasenfrei befüllt und das Freisetzungsmedium auf 32 ± 0,5°C thermostatisiert.
- 20 Zu den Probeentnahmezeiten (nach 3, 6, 24, 30, 48, 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmedium gegen frisches, auf 32 ± 0,5°C thermostatisiertes Medium ausgetauscht.

Fluxmessungen durch Humanhaut

- 25 Die Prüfung erfolgte in einer Durchflußzelle nach der von Tiemessen (Harry L.G.M. Thiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1988), 99-101) beschriebenen Methode an frisch präparierter, ca. 200 µm dicker Humanhaut, die zur Akzeptorseite hin auf einer Silikonmembran aufliegt (Akzeptormedium: Phosphatpufferlösung (0,066 molar) pH 6,2; thermostatisiert auf 32 ± 0,5°C).
- 30 Die Probeentnahmen erfolgten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69 und 72 Stunden.

-12-

Der Gehalt an R-Tolterodin Base im Freisetzungsbz. Akzeptormedium bei den Humanhautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt.

Stationäre Phase: C₈-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5 µm; Säulentemperatur:

- 5 Raumtemperatur; Eluent: 700 Volumenteile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril; Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

Die Ergebnisse der Untersuchungen für Beispiel 1 sind in Tabelle 1 dargestellt.

10

Tabelle 1:

R-Tolterodin Base Fluxraten durch exzidierte Hautpräparation (Beispiel 1, Ch.-B. INZ 006)

	Gehalt an R-Tolterodin-Base [Gew.-%]	Mittlerer kumulativer Flux [µg/cm ²] nach		
		24 h	48 h	72 h
Mäusehaut (n = 4)	15,0	524,2	849,0	1036,4
Humanhaut (n = 3)	15,0	130,5	460,1	731,0

15

Beispiel 2

- 9,71 g Eudragit RS 100, (=Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonio-20 ethylmethacrylatechlorid) mit einem molaren Verhältnis der Monomereinheiten von 1:2:0,1)

4,76 g Tributylcitrat und

2,50 g (R,S)-Tolterodin werden unter Zugabe von

32,00 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren gelöst.

25

Die erhaltene Polymerlösung wird mit einem Streichrakel auf eine mit Aluminium bedampfte und beidseitig silikonisierte ca. 100 µm dicke, wieder ablösbare Polyesterfolie

-13-

- (= Trägerfolie) ausgestrichen und 30 Minuten bei 45°C im Umlufttrockenschränk getrocknet, so daß ein Tolterodin-haltiger Polymerfilm mit einem Flächengewicht von 125 g/m² resultiert. Dieser wird anschließend mit einer ca. 19 µm dicken Polyesterfolie (= Deckfolie) abgedeckt. Aus dem so erhaltenen 3-schichtig aufgebauten Laminat, 5 bestehend aus wieder ablösbarer Schutzfolie, wirkstoffhaltigem Polymerfilm und Deckfolie werden 5 cm² große TTS ausgestanzt.

Tolterodin-Fluxmessungen in vitro

10 Fluxmessungen durch Mäusehaut

Ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 2,55 cm² wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert. Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung (0,066 molar) pH 6,2 luftblasenfrei befüllt und das Freisetzungsmedium auf 32 ± 0,5°C thermostatisiert.

Zu den Probeentnahmzeiten (nach 3, 6, 24, 30, 48, 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmedium gegen frisches, auf 32 ± 0,5°C thermostatisiertes Medium ausgetauscht.

20

Fluxmessungen durch Humanhaut

Die Prüfung erfolgte in einer Durchflußzelle nach der von Tiemessen (Harry L.G.M. Thiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1988), 99-101) beschriebenen Methode an frisch präparierter, ca. 200 µm dicker Humanhaut, die zur Akzeptorseite hin auf einer 25 Silikonmembran aufliegt (Akzeptormedium: Phosphatpufferlösung (0,066 molar) pH 6,2; thermostatisiert auf 32 ± 0,5°C).

Die Probeentnahmen erfolgten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69 und 72 Stunden.

30

Der Gehalt an (R,S)-Tolterodin Base im Freisetzungsmittel bzw. Akzeptormedium bei den Humanhautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt. Stationäre Phase: C₈-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5 µm; Säulentemperatur:

-14-

Raumtemperatur; Eluent: 700 Volumenteile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril; Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min.; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

- 5 Die Ergebnisse der Untersuchungen für Beispiel 2 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2:

(R,S)-Tolterodin Base Fluxraten durch exzidierte Hautpräparation (Beispiel 2, Ch.-B. INZ 007)

10

	Gehalt an (R,S) Tolterodin-Base [Gew.-%]	Mittlerer kumulativer Flux [µg/cm ²] nach		
		24 h	48 h	72 h
Mäusehaut (n = 4)	15,0	648,8	1110,4	1302,0
Humanhaut (n = 4)	15,0	208,4	718,9	1219,4

Beispiel 3

- 15 9,71 g Eudragit RS 100, (=Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonio-ethylmethacrylatchlorid) mit einem molaren Verhältnis der Monomereinheiten von 1:2:0,1)
4,76 g Tributylcitrat und
2,50 g R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4- [²H₃]methylphenol(R-(D₃)-
20 Tolterodin) werden unter Zugabe von
32,00 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren gelöst.

- Die erhaltene Polymerlösung wird mit einem Streichrakel auf eine mit Aluminium bedampfte und beidseitig silikonisierte ca. 100 µm dicke, wieder ablösbare Polyesterfolie
25 (= Trägerfolie) ausgestrichen und 30 Minuten bei 45°C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so daß ein Tolterodin-haltiger Polymerfilm mit einem Flächengewicht von 125 g/m² resultiert. Dieser wird anschließend mit einer ca. 19 µm dicken Polyesterfolie

-15-

(= Deckfolie) abgedeckt. Aus dem so erhaltenen 3-schichtig aufgebauten Laminat, bestehend aus wieder ablösbarer Schutzfolie, wirkstoffhaltigem Polymerfilm und Deckfolie werden 5 cm² große TTS ausgestanzt.

5 Tolterodin-Fluxmessungen in vitro

Fluxmessungen durch Mäusehaut

Ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 2,55 cm² wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert.

10 Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung (0,066 molar) pH 6,2 luftblasenfrei gefüllt und das Freisetzungsmittel auf 32 ± 0,5°C thermostatisiert.

15 Zu den Probeentnahmezeiten (nach 3, 6, 24, 30, 48, 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmittel gegen frisches, auf 32 ± 0,5°C thermostatisiertes Medium ausgetauscht.

Der Gehalt an R-(D₃)-Tolterodin Base im Freisetzungsmittel bzw. Akzeptormedium bei den Mäusehautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt. Stationäre Phase: C₈-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5 µm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Eluent: 700 Volumeneile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril; Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min.; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

25

Fluxmessungen durch Humanhaut

Die Prüfung erfolgte in einer Durchflußzelle nach der von Tiemessen (Harry L.G.M. Thiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1988), 99-101) beschriebenen Methode an frisch präparierter, ca. 200 µm dicker Humanhaut, die zur Akzeptorseite hin auf einer 30 Silikonmembran aufliegt (Akzeptormedium: Phosphatpufferlösung (0,066 molar) pH 6,2; thermostatisiert auf 32 ± 0,5°C).

Die Probeentnahmen erfolgten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 57, 60, 63, 66, 69 und 72 Stunden.

-16-

Der Gehalt an R-(D₃)-Tolterodin Base im Freisetzungsbzw. Akzeptormedium bei den Humanhautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt.

Stationäre Phase: C₈-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5 µm; Säulentemperatur:

- 5 Raumtemperatur, Eluent: 700 Volumenteile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril, Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind für Beispiel 3 in Tabelle 3 dargestellt.

10

Tabelle 3:

R-(D₃)-Tolterodin Base Fluxraten durch exzidierte Hautpräparation (Beispiel 3, Ch.-B. INZ 013)

	Gehalt an R-(D ₃)- Tolterodin-Base [Gew.-%]	Mittlerer kumulativer Flux [µg/cm ²]		
		24 h	48 h	72 h
Mäusehaut (n = 4)	15,0	872,0	1388,4	1737,4
Humanhaut (n = 3)	15,0	165,9	490,8	784,2

15

Patentansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage, dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine selbstklebende, schichtförmige Matrixmasse aufweist, die ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylatcopolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält.
5
2. Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage mit einer Fixierungshilfe für das TTS auf der Haut, dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine selbstklebende, schichtförmige Tolterodin-haltige Matrixmasse aufweist, die ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylat-copolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält und dieses, mit Ausnahme seiner Freisetzungsfläche, an der Applikationsstelle von einem größeren wirkstofffreien Pflaster zur Fixierung an der Haut umgeben ist.
10
3. TTS nach Ansprüchen 1-2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrixmasse (R,S)-Tolterodin oder R-Tolterodin enthält.
15
4. TTS nach Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrixmasse deuteriertes Tolterodin enthält.
20
5. TTS nach Ansprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß die Tolterodin-haltige Matrixmasse eine feste Lösung ist.
25
6. TTS nach Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Tolterodin-haltige Matrixmasse mindestens einen Zitronensäuretriester als Weichmacher enthält.
30
7. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher Zitronensäuretributylester alleine oder in Mischung mit Zitronensäuretriethylester enthalten ist.

-18-

8. TTS nach Ansprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerfolie matrixseitig eine Metalldampf- oder Oxidbeschichtung aufweist.

